

Een open-label vervolg onderzoek van HGT-SAN-055 om de lange termijn veiligheid en klinische uitkomst te evalueren van intrathecaal toegediend, recombinant geproduceerd, menselijk Heparaan N-Sulfatase (rhHNS) bij patiënten met het Sanfilippo Syndroom type A (MPS IIIA)

Gepubliceerd: 14-02-2011 Laatste bijgewerkt: 27-04-2024

Primaire doelstelling(en): De primaire doelstellingen van deze studie zijn: • Het bepalen van de lange termijn veiligheid en verdraagbaarheid van rhHNS indien maandelijks toegediend op intrathecale (IT) wijze gedurende 8 jaar bij patiënten met MPS...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Aangeboren metabolismestoornissen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON45126

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HGT-SAN-067 studie

Aandoening

- Aangeboren metabolismestoornissen

Synoniemen aandoening

MPS IIIA, Sanfilippo syndroom Type A

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Shire

Overige ondersteuning: de sponsor van het onderzoek (Shire HGT)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Enzym vervangings therapie, MPS IIIA, open-label vervolgonderzoek, Syndroom van Sanfilippo type A

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het bepalen van de lange termijns veiligheid van intrathecale toediening van rhHNS, zoals gemeten door bijwerkingen (per type en ernstigheidsgraad), veranderingen in uitslagen van klinische laboratoriumtests (serumchemie, waaronder leverfunctietests, hematologie en urineanalyse), CSV-chemie (waaronder celtellingen en inflammatoire markers) en anti-rhHNS antilichamen (in CSV en serum).

Secundaire uitkomstmaten

- Het (per dosisgroep) bepalen van de langetermijns effecten van IT toediening van rhHNS
- Gestandaardiseerde neurocognitieve en gedragsbeoordelingen, zoals gemeten met de Bayley Scales of Infant Development, Third Edition (BSID-III) en de Kaufman Assessment Battery for Children, Second Edition (KABC-II)
- Sanfilippo-specifieke gedragsbeoordelingsschalen, zoals gemeten met het Four-Point Scoring System/Total Disability Score (FPSS/TDS) en de Sanfilippo Behavioral Rating Scale (SBRS).

- Beoordeling van grove en fijne motorieke vaardigheden en vrijwillige beweging, zoals gemeten met de Movement Assessment Battery for Children, Second Edition (MABC-2)
- Functioneel adaptief gedrag, zoals gemeten met de Vineland Adaptive Behavioral Scales, Second Edition (VABS-II)
- Kwaliteit van leven (Quality of life - QoL), zoals gemeten met de Child Health Questionnaire* Parent Form 50 (CHQ-50) Questions and Child Health Questionnaire* Child Form 87 (CHQ-87), Infant Toddler Quality of Life Questionnaire* (ITQOL) en Children*s Sleep Habits Rating Scale
- Concentratie van rhHNS in CSV en serum. • Concentratie van inflammatoire cytokinen in serum en CSV tot aan ingang amendement 6.
- Concentratie van heparaansulfaat en heparaansulfaatderivaten in urine, CSV en, indien mogelijk, in serum.
- Concentratie van exploratievebiomarkers in CSV, serum en urine (mogelijke surrogaatmarkers van werkzaamheid)
- Magnetische resonantie imaging (MRI) van de hersenen en, tot aan maand 54, auditory brainstem response (ABR), ook Brainstem Auditory Evoked Potentials genoemd.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Achtergrond van het onderzoek:

Sanfilippo syndroom of MPS (mucopolysaccharidose) type III, is een lysosomale stapelingsziekte (LSD), veroorzaakt door een deficiëntie van een van de vier enzymen nodig voor de afbraak van het glucosaminoglycaan (GAG) heparansulfaat

in lysosomen. Er bestaan vier verschillende subtypen (type A,B,C, en D), die worden veroorzaakt door een specifieke enzymdeficiëntie betrokken bij de lysosomale afbraak van heparansulfaat. MPS IIIA wordt veroorzaakt door een deficiëntie van het enzym heparan-N-sulfatase (sulfamidase). Door afwezigheid van dit enzym, hopen intermediären van de heparansulfaat-afbraak zich op in de lysosomen van neuronen en gliacellen, met daarnaast in mindere mate stapeling in overige weefsels buiten de hersenen. MPS III is het meest voorkomende mucopolysaccharidose; In Nederland is subtype A het meest voorkomende subtype. Subtype A en B zijn wereldwijd verantwoordelijk voor ongeveer 90% van de MPS III patiënten. De geboorteprevalentie van MPS IIIA is geschat op 1.28 per 100,000 in Australi*, 1.16 per 100,000 in Nederland and 0.88 per 100,000 in Duitsland. Samenvattend is er een wijdverspreide geografische prevalentie van MPS IIIA met een globaal gemiddelde geboorteprevalentie van 1 in 100.000 geboorten. MPS IIIA symptomen ontstaan rond de leeftijd van 2 tot 6 jaar in de meerderheid van de patiënten die ernstig aangedaan zijn. Echter de diagnose wordt vaak enkele jaren later gesteld, nadat de eerste symptomen al enige tijd bestaan. Er bestaat een breed spectrum aan ernst van de klinische symptomen tussen patiënten. Het centraal zenuwstelsel (CNS) is het meest ernstig aangedane orgaansysteem bij patiënten met MPS IIIA, wat zich klinisch uit in problemen bij de spraakontwikkeling, motorische vaardigheden en intellectuele ontwikkeling. Daarnaast is sprake van gedragsproblematiek, zoals onder andere agressiviteit, extreme onrust en hyperactiviteit die tevens bijdragen aan slaapproblemen. In tegenstelling tot andere MPS typen zijn overige organen slechts mild aangedaan, met bij sommige patiënten hepatosplenomegalie zonder aanwijzingen voor functieproblemen. Tevens worden perioden van onverklaarbare, ernstige diarree gerapporteerd. Samenvattend hebben patiënten met MPS IIIA een duidelijk ontwikkelingsachterstand en een significant verkorte levensverwachting van gemiddeld 15-18 jaar. Een mildere variant is recent beschreven waarbij patiënten een langzamere progressie van de ziekte en langere overleving laten zien. Deze patiënten hebben echter nog steeds een zeer ernstig progressief ziektebeeld met een ernstige ontwikkelingsachterstand. Een van de doelen van Shire Human Genetic Therapies (Shire HGT) is het ontwikkelen van enzymtherapie (ERT) voor MPS IIIA patiënten met recombinant menselijk enzym: heparan-N-sulfatase (rhHNS). Een grote moeilijkheid bij het behandelen van lysosomale stapelingsziekte waarbij het centraal zenuwstelsel is aangedaan (zoals MPS III) is echter het overkomen van de bloed-hersenbarrière. Bij studies naar ERT bij dieren wordt de ERT toegediend in de liquor via een intrathecale (IT) toedieningswijze, aangezien het met intraveneuze toediening niet mogelijk is de bloed-hersenbarrière te passeren. Tijdens de eerste onderzoeken naar het gebruik van intraspinale ERT bij MPS I patiënten leek dit veilig en effectief bij de behandeling van *spinal cord compression*. De huidige studie is een vervolgstudie van de HGT-SAN-055, waarbij recombinant menselijk enzym wordt toegedient via een intrathecale (IT) toedieningswijze, waarbij de langetermijn veiligheid en effectiviteit zullen worden onderzocht.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling(en): De primaire doelstellingen van deze studie zijn: • Het bepalen van de lange termijn veiligheid en verdraagbaarheid van rhHNS indien maandelijks toegediend op intrathecale (IT) wijze gedurende 8 jaar bij patiënten met MPS IIIA., die al 6 maanden rhHNS enzymtherapie hebben gekregen en goed verdragen in de HGT-SAN-055 studie. • Het bepalen van de veiligheid, verdraagbaarheid en doorgankelijkheid van een chirurgisch geïmplantiseerd intrathecaal instrument voor geneesmiddeltoediening (IDDD) bij patiënten met MPS IIIA. Secundaire doelstelling(en): De secundaire doelstellingen van deze studie zijn: • Het per behandelgroep bepalen van de lange termijn effecten van de IT toediening van rhHNS. • Gestandaardiseerde neurocognitieve en gedragsanalyses, Sanfilippo-specifieke gedragsbeoordelingsschalen, beoordeling van grove en fijne motoriek, functionele adaptieve beoordelingsschalen, vragenlijsten omtrent kwaliteit van leven en Children's Sleep Habits Rating Scale. • Concentratie van rhHNS in hersenvocht (cerebrospinaal vocht, CSV) en serum. • Concentratie van biomarkers van de veiligheid en potentiële surrogaat biomarkers van de werkzaamheid in CSV, urine en serum. • Concentratie van heparaansulfaat en heparaansulfaatderivaten in urine en CSV, zoals gemeten in totaal circa 8 jaar • Magnetische resonantie imaging (MRI) van de hersenen en, tot maand 54 tevens auditory brainstem response (ABR), ook Brainstem Auditory Evoked Potentials genoemd.

Onderzoeksopzet

Dit is een multicentrische, open-label vervolgstudie met meerdere doses ter beoordeling van de veiligheid, verdraagbaarheid en klinische activiteit van rhHNS. Vanaf protocol amendement 4 worden nog slechts 2 doses (45 en 90 mg maandelijks gedurende 6 jaar) van rhHNS toegediend via een IDDD bij patiënten met het Sanfilippo-syndroom Type A. De patiënten die eerder toegewezen werden aan de 10 mg per maand arm, zullen overgaan (na hun instemming) naar de 45 mg per maand arm. Er zullen vanaf protocol amendement 4 twee groepen zijn:

- Groep 1: rhHNS maandelijks toegediend via IT injectie 45 mg
- Groep 2: rhHNS maandelijks toegediend via IT injectie 90 mg.

Deze (extensie)studie zal 8 jaar duren. De patiënt zal gescreend worden door het afmaken van de HGT-SAN-055 studie. Hierna zal hij maandelijks de intrathecale enzymtherapie krijgen volgens zijn ingedeelde groep. Bij deze enzymtherapie zal de patiënt moeten verblijven in het ziekenhuis waar de patiënt tot minstens 4 uur na toediening van het enzym aanwezig moet zijn. Tevens zullen elke maand bij enzymtoediening liquor, bloed en urine worden afgenomen. Vanaf maand 54 worden bloed en urine uitsluitend elke 3 maanden afgenomen. Verder zullen er jaarlijks neurocognitieve onderzoeken plaats vinden, vragenlijsten, visus en gehoor onderzoek, MRI en ABR-onderzoek. Het ABR onderzoek zal na maand 54 niet worden verricht. De MRI en ABR zullen onder narcose plaatsvinden, indien nodig, zoals besloten door de onderzoekers.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten hebben tijdens de HGT-SAN-055 studie een intrathecaal instrument voor geneesmiddeltoediening (IDDD) geplaatst gekregen en enzymtherapie gedurende 6 maanden. Zij zullen doorgaan met maandelijks intrathecale enzymtherapie gedurende 8 jaar. Per ingang van amendement 4, wordt er een IDDD van het merk Sophysa (in plaats van Smith Medical) geplaatst indien het device vervangen moet worden.

Inschatting van belasting en risico

De risico's van de studie zijn geassocieerd met de verschillende onderzoeken. De risico's van anaesthesie zijn klein maar kunnen bestaan uit irregulaire hartslag, verhoging of verlaging van de bloeddruk, een snelle stijging van lichaamstemperatuur, moeilijkheden met ademen, hartinfarct of beroerte, een reactie op de medicatie die gebruikt wordt bij de narcose of door door veranderingen in hartslag, bloeddruk, lichaamstemperatuur of ademhaling. Een liquorpunctie uit het IDDD of ruggenprik kan een milde tot ernstige hoofdpijn veroorzaken, die enkele dagen kan duren. Risico's van de ruggenprik zijn daarnaast pijn op de prikplaats, meningitis (hersenvliesontsteking), mislukte prik, bloeding en lekkage van liquor. Om het risico van de ruggenprik op hoofdpijn zo klein mogelijk te houden, moet de patiënt na de prik 2 uur op de rug blijven liggen. De risico's van bloedafname kunnen minimale pijn en ongemak op de prikplaats zijn. Daarnaast is er een klein risico op flauw vallen, hematoomvorming, zwelling of infectie op de prikplaats. Er zijn risico's verbonden aan de chirurgische ingreep voor en het plaatsen van het intrathecaal instrument voor geneesmiddel toediening (IDDD). De injecties van recombinant Humane Heparane N-Sulfatase (rhHNS) brengen risico's met zich mee. Voordeel: De patiënt zal goed worden begeleid door de studieartsen gedurende de studieperiode. De resultaten van de onderzoeksstudie zullen een groepsvoordeel geven, aangezien kennis opgedaan tijdens de studie gebruikt zal worden in begeleiding en toekomstige behandeling van andere MPS IIIA patiënten. De ziekte van Sanfilippo type A is een uitermate ernstige neurodegeneratieve ziekte, met een dramatisch klinisch beloop en vroegtijdig overlijden. Het corrigeren van de enzymdeficiëntie door middel van enzymtherapie (ERT) met recombinant menselijk enzym: heparan-N-sulfatase (rhHNS), is een goede therapeutische mogelijkheid. Een grote moeilijkheid bij het behandelen van MPS III is het overkomen van de bloed-hersenbarrière. Door toediening van de ERT in de liquor via een intrathecale (IT) toedieningswijze, lijkt het mogelijk de bloed-hersenbarrière te passeren. Dit is de enige therapeutische mogelijkheid voor dit zeer ernstige progressieve ziektebeeld.

Contactpersonen

Publiek

Shire

Shire Way 300
Lexington MA 02421
US

Wetenschappelijk

Shire

Shire Way 300
Lexington MA 02421
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Alle patiënten die meedoen aan dit onderzoek hebben deelgenomen aan de fase I/II studie met intrathecaal toegediende rhHNS. Dit betekent dat zij voldeden aan de studievoorwaarden voor de HGT-SAN-055 en op zijn minst 5 van de 6 geplande infusies met rhHNS hebben ontvangen en medisch stabiel zijn om aan de protocol eisen van HGT-SAN-067 te voldoen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. De patiënt heeft een bijwerking van de studiemedicatie in de studie HGT-SAN-055 gehad, die verdere behandeling met rhHNS contraïndiceert.
2. De patiënt heeft een bekende overgevoeligheid voor het actieve ingrediënt of excipiëns in het rhHNS medicatieproduct. ;3. De patiënt heeft een significante niet aan MPS IIIA gerelateerde stoornis van het centrale zenuwstelsel (CZS) of gedragstoornissen die de wetenschappelijke integriteit of interpretatie van de studiebeoordelingen negatief zouden beïnvloeden, zoals bepaald door de onderzoeker.;4. De patiënt heeft aan MPS IIIA gerelateerde gedragsproblemen, zoals bepaald door de onderzoeker, die de uitvoering van neurocognitieve en ontwikkelingstests zouden uitsluiten. ;5. De patiënt is zwanger, geeft borstvoeding of is een vrouwelijke, vruchtbare patiënt die niet kan of wil voldoen aan de eis van het gebruik van een geaccepteerde anticonceptiemethode, zoals condooms, barrièremethode, orale anticonceptie, enz. ;6. De patiënt heeft een bekende of vermoede overgevoeligheid voor narcose of loopt, naar men denkt, een onaanvaardbaar hoog risico bij toediening van narcose door luchtwegblokkade of andere aandoeningen. ;7. De patiënt heeft een voorgeschiedenis van slecht bedwongen epileptische aanvallen.;8. De patiënt krijgt momenteel psychotropica of andere medicijnen die, naar het oordeel van de onderzoeker, waarschijnlijk de testresultaten aanzienlijk zullen beïnvloeden en waarvan de dosis en het regime tijdens de studie niet constant kunnen blijven. ;9. De patiënt kan onthouding van aspirine, niet-steroïdale medicijnen of medicijnen die de bloedstolling beïnvloeden, niet volhouden binnen 1 week vóór een relevante studiegerelateerde procedure (bijv. implantatie van het apparaat, indien van toepassing), of heeft zulke medicijnen ingenomen binnen 1 week vóór procedures waarbij welke verandering in het bloedstollingsproces dan ook schadelijk zou zijn. ;10. De patiënt heeft een behandeling gekregen met een experimenteel geneesmiddel bedoeld voor een behandeling voor MPS IIIA binnen 30 dagen vóór de studie of tijdens de studie, of neemt momenteel deel aan een andere studie van een experimenteel geneesmiddel of apparaat (screening tot en met het follow-up veiligheidsbezoek). ;11. De patiënt heeft een hemotopoetische stam cel of beenmerg transplantatie ondergaan. ;12. De ouder(s) of voogd(en) van de patiënt kan/kunnen geen toestemming geven of de patiënt kan geen instemming geven, wat van toepassing is, wegens, maar niet beperkt tot, hun onvermogen om de aard, het bereik en de mogelijke gevolgen van de studie te begrijpen, of gaat/gaan niet akkoord met navolging van het in het protocol gedefinieerde evaluatieschema.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 2

Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	08-03-2011
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	intrathecaal instrument voor geneesmiddeltoediening
Registratie:	Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	rHNS (recombinant humaan heparan-N-sulfatase)
Generieke naam:	rHNS (recombinant humaan heparan-N-sulfatase)

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-02-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-08-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-10-2012

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-06-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-05-2016

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2010-021348-16-NL
CCMO	NL33810.018.11